



UNIVERSIDAD DE LA RIOJA

TRABAJO FIN DE ESTUDIOS

Título

Determinación de volúmenes molares medios de mezclas de etanol-agua mediante técnicas computacionales

Autor/es

ADRIÁN DÍEZ CALVO

Director/es

RODRIGO MARTÍNEZ RUIZ y JUDITH MILLÁN MONEO ,

Facultad

Facultad de Ciencia y Tecnología

Titulación

Grado en Química

Departamento

QUÍMICA

Curso académico

2017-18



Determinación de volúmenes molares medios de mezclas de etanol-agua mediante técnicas computacionales, de ADRIÁN DÍEZ CALVO
(publicada por la Universidad de La Rioja) se difunde bajo una Licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 3.0 Unported.
Permisos que vayan más allá de lo cubierto por esta licencia pueden solicitarse a los titulares del copyright.



UNIVERSIDAD DE LA RIOJA

Facultad de Ciencia y Tecnología

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Química

**Determinación de volúmenes molares medios de mezclas
etanol-agua mediante técnicas computacionales**

Realizado por:

Adrián Díez Calvo

Tutelado por:

Rodrigo Martínez Ruiz

Judith Millán Moneo

Logroño, Junio, 2018

Índice

1. RESUMEN/ABSTRACT	2/3
2. OBJETIVOS	4
3. INTRODUCCIÓN TEÓRICA	
3.1. Mecánica Molecular	5
3.2. Minimización energética	10
3.3. Dinámica Molecular	11
4. PROCEDIMIENTO COMPUTACIONAL	17
5. RESULTADOS	28
6. CONCLUSIONES	34
7. ANEXO 1	35

1. Resumen

En este Trabajo Fin de Grado se ha realizado el estudio computacional de una mezcla etanol-agua aplicando Mecánica y Dinámica Molecular. En primer lugar, se ha aplicado la Mecánica Molecular para sondear la Superficie de Energía Potencial (SEP) de la solución etanol-agua aplicando el campo de fuerzas OPLSaa que considera los términos enlazantes y no enlazantes. En este punto, también ha sido necesario conocer la topología del sistema, fundamental para llevar a cabo la simulación. Otro aspecto importante ha sido la elección del disolvente. En este trabajo se ha escogido un modelo de agua de 4 puntos (TIP4P) y se han impuesto unos límites al sistema para la simulación en forma de caja cúbica. Para reducir el coste computacional se han empleado *cutoffs* y el modelo PME. A continuación, se han localizado los mínimos de la SEP mediante el método *steepest-descent*. Seguidamente se ha aplicado la Dinámica Molecular a varios sistemas etanol-agua (de número de moléculas total 500, 1000, 2000, 3000 y 5000) y composición variable en fracción molar de etanol. Para cada uno de ellos, se ha realizado una dinámica de calentamiento a 300 K, una de equilibrado y otra de producción. Finalmente, se ha estudiado en detalle la dinámica del sistema de 1000 moléculas para obtener el volumen de la mezcla etanol-agua. Así, para este sistema, los resultados simulados han predicho la contracción del volumen que tiene lugar en mezclas reales, lo que indica la validez de los métodos aplicados. Todos los cálculos se han realizado utilizando el programa GROMACS en los ordenadores de la Fase IV de la Facultad de Ciencia y Tecnología de la Universidad de La Rioja.

1. Abstract

In this Final Degree Project, the computational study of an ethanol-water mixture using Mechanics and Molecular Dynamics has been carried out. First, Molecular Mechanics has been applied to probe the Potential Energy Surface (SEP) of the ethanol-water solution by applying the OPLSaa force field that considers the binding and non-binding terms. At this point, it has also been necessary to know the topology of the system, fundamental to perform the simulation. Another important aspect has been the choice of solvent. In this work, a 4-point water model (TIP4P) has been chosen and limits have been imposed on the system for the simulation in the form of a cubic box. To reduce the computational cost, cutoffs and the PME model have been used. Next, the minima of the SEP have been located using the steepest-descent method. After, Molecular Dynamics has been applied to several ethanol-water systems (total number of molecules 500, 1000, 2000, 3000 and 5000) and variable composition in molar fraction of ethanol. For each one of them, a heating dynamic has been carried out at 300 K, one of equilibration and another of production. Finally, the dynamics of the 1000-molecule system have been studied in detail to obtain the volume of the ethanol-water mixture. Thus, for this system, the simulated results have predicted the contraction of the volume that takes place in real mixtures, which indicates the validity of the applied methods. All the calculations have been performed using the GROMACS program in the computers of Phase IV of the Faculty of Science and Technology of the University of La Rioja.

2. Objetivos

- Ampliar los conocimientos de la asignatura Química Computacional Aplicada y, en concreto, sobre los temas de Mecánica y Dinámica Molecular.
- Introducirse en el manejo del sistema operativo Linux y los distintos programas informáticos empleados para la visualización de los resultados.
- Emplear con soltura y conocer el significado de los comandos introducidos en la terminal de distribución, los cuales son utilizados para llevar a cabo las simulaciones.
- Aprender a extraer información relevante de los distintos ficheros de datos utilizados.
- Interpretar correctamente los resultados computacionales obtenidos.
- Aplicar las simulaciones de dinámica molecular a una mezcla de etanol y agua de composición variable, calcular el volumen de las mezclas y comparar estos resultados con el comportamiento de una mezcla ideal.
- Comprobar que el campo de fuerzas utilizado es capaz de describir el resultado esperado de la contracción del volumen molar de las mezclas reales.

3. Introducción teórica

Para llevar a cabo el trabajo, se han empleado la Mecánica y Dinámica Molecular^{1,2} ya que son las más adecuadas para el estudio de sistemas de gran tamaño, como pueden ser los sistemas de interés biológico y en aquellos en los que existe solvatación.

En primer lugar, se comentará la importancia de la Mecánica Molecular que emplea la Física Clásica para el estudio de la Superficie de Energía Potencial (SEP) y, posteriormente, se estudiará el movimiento de las moléculas a través de la SEP mediante la Dinámica Molecular aplicando también las ecuaciones de la Física Clásica.

Gracias a la simplicidad de las ecuaciones utilizadas es posible el estudio del comportamiento de sistemas grandes como mezclas de líquidos, como el sistema etanol-agua, objeto de análisis en este trabajo.

3.1 Mecánica molecular

Para describir adecuadamente la mezcla etanol-agua y realizar el posterior cálculo de la superficie de energía potencial, se tienen en cuenta tanto los efectos de los términos enlazantes como de las interacciones no enlazantes entre los átomos.

Los términos enlazantes¹ son aquellos que se refieren a los enlaces, ángulos y ángulos diedros que forman los átomos del sistema de trabajo. En este caso, habría que considerar los enlaces C-C, C-H y O-H del etanol, así como todos los ángulos y diedros existentes entre estos átomos, mientras que en el agua únicamente sería necesario definir la distancia O-H y el ángulo HOH.

Para los términos que describen los enlaces entre átomos, se utiliza un potencial armónico del tipo:

$$V(r) = k_e \cdot (r_e - r)^2 \quad (1)$$

¹ J. Harvey, *Computational Chemistry*. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press, 2018.

² C. J. Cramer, *Essentials of Computational Chemistry*. Chichester, West Sussex, England: Wiley, 2002.

r_e que indica la distancia de equilibrio del enlace y k_e , constante de fuerza, que describe la variación de la energía potencial producida por el efecto conjunto de la vibración del enlace.

Para los ángulos entre tres átomos y diedros, se utiliza un potencial armónico del tipo:

$$V(\theta) = k_\theta \cdot (\theta_e - \theta)^2 \quad (2)$$

$$V(\phi) = k_\phi (1 + \cos(n \cdot \phi - \phi_0)) \quad (3)$$

donde θ es el ángulo, ϕ es el ángulo diedro, k_θ es una constante de fuerza dependiente de los tres átomos y k_ϕ es la constante que define la rigidez del sistema referida al ángulo diedro.

Para definir enlaces rígidos, se emplean los ángulos diedros impropios que se describen de manera muy similar a la anteriormente vista para los ángulos diedros.

$$V(\phi_i) = k_{\phi_i} \cdot (\phi - \phi_0)^2 \quad (4)$$

donde ϕ_i es el ángulo diedro impropio y k_{ϕ_i} es la constante que define la rigidez del sistema referida al ángulo diedro impropio.

Los términos no enlazantes¹**Error! Marcador no definido.** son interacciones en las que no intervienen enlaces químicos. Destacan las interacciones electrostáticas debidas a cargas de iones y a la polarización de los enlaces químicos que provocan que los núcleos estén cargados. Se expresan mediante la ecuación de Coulomb.

$$V(q_1 q_2) = \frac{1}{4\pi\epsilon} \cdot \frac{q_1 q_2 e^2}{r_{12}} \quad (5)$$

donde $q_1 q_2$ son las cargas parciales de los átomos, e es la carga del electrón, ϵ es la permitividad dieléctrica del medio (normalmente se emplea la permitividad del vacío ϵ_0) y r_{12} se refiere a la distancia entre los dos átomos.

También son importantes las fuerzas de dispersión London, de van der Waals y dipolo– dipolo inducido, las cuales se simulan a través del denominado potencial de Lennard-Jones que considera las fuerzas de dispersión y repulsión.

$$V(r) = 4\varepsilon \left\{ \left(\frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r} \right)^6 \right\} \quad (6)$$

Donde ε describe la fuerza de interacción entre los dos átomos considerados σ da cuenta el tamaño de la partícula y r es la distancia entre los dos átomos.

El efecto conjunto de todas las interacciones presentadas en las ecuaciones (1)-(6), se recoge en la siguiente ecuación³:

$$\begin{aligned} V_{total} &= V_{enlazante} + V_{no-enlazante} = \\ &= V_{enlaces} + V_{ángulos} + V_{diedros} + V_{diedros\ impropios} + V_{Coulomb} \\ &+ V_{vd\ Waals} \end{aligned} \quad (7)$$

$$\begin{aligned} V_{total} &= \sum_{enlaces} k_{ij} (r_{ij} - r_0)^2 + \sum_{ángulos} k_{ijk} (\theta_{ijk} - \theta_0)^2 \\ &+ \sum_{diedros} k_{ijkl} (1 + \cos(n \cdot \phi_{ijkl} - \phi_0)) + \sum_{impropios} k_{ijkl} (\phi - \phi_0)^2 \\ &+ \sum_{ij} \frac{1}{4\pi\varepsilon_0\varepsilon_R} \cdot \frac{q_i q_j}{r_{ij}} + \sum_{ij} 4 \cdot \varepsilon_{ij} \cdot \left(\left(\frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r} \right)^6 \right) \end{aligned} \quad (8)$$

Donde los índices i, j, k, l se utilizan para identificar a los átomos considerados en el cálculo de la energía potencial del sistema.

El conjunto de constantes del potencial, distancias y ángulos de equilibrio, cargas parciales y parámetros de Lennard-Jones es lo que se conoce como campo de fuerzas¹. El campo de fuerzas es una base de datos en la que se encuentran los parámetros que describen las interacciones anteriormente vistas (ecuación (8)). Para simular un cierto sistema mediante Mecánica

³ Apuntes Química Computacional Aplicada, curso 2017/2018.

Molecular, todos los enlaces, ángulos y diedros entre átomos tienen que estar descritos en el campo de fuerzas.

Existen bastantes campos de fuerza disponibles, pero cada uno de ellos es distinto porque se ha seguido una estrategia diferente en la obtención de los parámetros (parametrización). Este proceso consiste en reproducir un modelo del sistema y sus variables de manera que se consiga la mejor presentación posible de una serie de medidas experimentales. En el caso de la Mecánica Molecular, los datos a reproducir por el campo de fuerzas son: estructura (geometría), energética (energía correspondiente a esa estructura) y datos acerca de los momentos dipolares de las moléculas.

La descripción de los parámetros comienza con la definición del tipo de interacción (enlace) en el que está envuelto cada átomo¹. Para ello, hay que describir la forma de enlace entre los átomos (simple, doble, triple, aromático). En este TFG, para el sistema formado por la solución etanol-agua, habría que considerar cuatro tipos de enlaces simples: O-H, C-H, C-C y C-O. El campo de fuerzas de este tipo empleado en este trabajo es el denominado OPLSaa (all-atoms)⁴ según viene implementado en el software de Dinámica Molecular GROMACS⁵, programa que se va a usar para realizar los cálculos de Dinámica Molecular sobre la SEP, calculada con el campo de fuerzas anterior (OPLSaa).

En el estudio de una molécula, además de qué tipo de átomos y qué campo de fuerzas hay que usar, es necesario conocer la conectividad de la molécula que se refiere al modo en el que los átomos se enlazan entre sí, así como los ángulos formados entre las moléculas.

Esta conectividad junto con el tipo de átomos y los parámetros específicos del campo de fuerza empleados, forman la topología³ del sistema a estudiar

La consideración del disolvente es fundamental en el estudio de muchos procesos, como puede ser el caso que ocupa este TFG, una solución etanol-agua, en el cual el modelo de agua usado en la simulación del sistema es crucial. Existen dos formas de incluir el efecto del disolvente, de

⁴ W. L. Jorgensen, D. S. Maxwell y J. Tirado-Rives. (1996) J. Am. Chem. Soc. 118 (45): 11225-11236; G. A. Kaminski, R. A. Friesner, J. Tirado-Rives, y W. L. Jorgensen (2001) J. Phys. Chem. B 105 (28): 6474-6487

⁵ D. van Der Spoel, E. Lindahl, B. Hess, G. Groenhof, A. E. Mark y H. J. C. Berendsen J. Comput. Chem. 26: 1701-1718; B. Hess, C. Kutzner, D. van der Spoel y E. Lindahl, J. Chem. Theory Comput., 2008, 4 (3): 435-447

manera explícita, incluyendo un número determinado de moléculas de agua, o de manera implícita, en la que se considera el efecto del disolvente como un medio continuo. En este trabajo, la consideración del agua va más allá de suponerla como disolvente, sino que forma parte del sistema a analizar en sí, por ello es evidente el tratamiento de las moléculas de agua de manera explícita.

Por otro lado, dentro de un mismo campo de fuerzas pueden existir varios modelos para describir el agua de solvatación. Los modelos se diferencian por el número de puntos que se utilizan en su definición (además de los valores de sus parámetros de campo de fuerzas). En este, se ha utilizado el modelo de 4 puntos³ que desplaza en el espacio la carga negativa del oxígeno a un átomo *dummy* (M) de manera que se mejora la descripción de la distribución electrostática de la molécula de agua, imagen que se observa en la Figura 1.

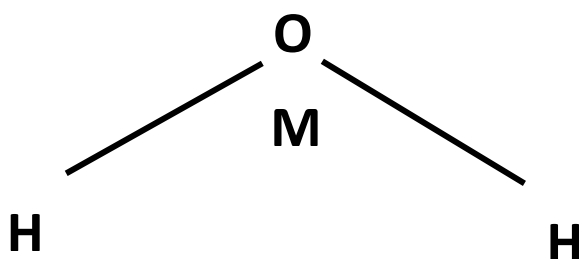


Figura 1. Modelo de agua de 4 puntos TIP4P

El sistema etanol-agua que se va a someter a estudio debe tener un tamaño y límites de acuerdo con la densidad de la mezcla. En este trabajo se ha empleado una caja cúbica con unas dimensiones determinadas, en el que el cálculo del volumen de las diferentes mezclas será el objeto de estudio del sistema.

La parte del cálculo que más coste computacional conlleva es el de las interacciones no enlazantes antes indicadas debido a que, en principio, hay que considerar todas las interacciones de este tipo entre todos los átomos del sistema, siendo este número muy elevado. La notación utilizada para dar cuenta del coste computacional del cálculo de este tipo de interacciones es de $O(N^2)$ que da una idea del número de cálculos que se deben realizar por paso de simulación, siendo N es el número de átomos del sistema. Para reducir este coste

computacional, se han planteado soluciones que tienen como objetivo disminuir el número de operaciones. Una de las más simples es el uso de *cutoffs*¹, sistema mediante el cual se define una distancia a partir de la cual las interacciones no enlazantes de cada átomo no son calculadas, como se puede ver en la Figura 2, reduciéndose así el término N en el cálculo.

Sin embargo, en la consideración de interacciones coulómicas a largas distancias, se ha observado que el uso de *cutoffs* ofrece resultados insuficientes, así se ha desarrollado el modelo PME² que se trata de una modificación de la expresión de Coulomb que permite la consideración de este tipo de interacciones a larga distancia con un coste computacional de $O(N \cdot \ln(N))$.

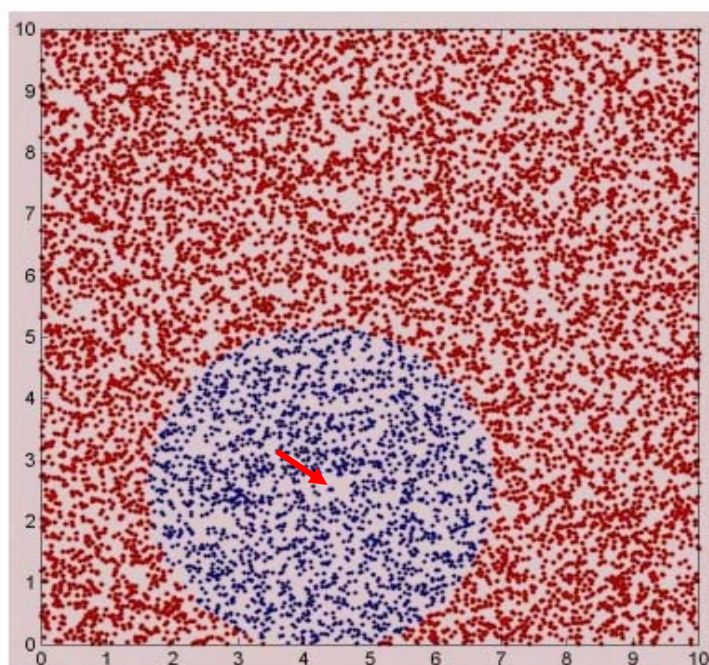


Figura 2. Gráfica de *cutoff*. En el cálculo de las interacciones no enlazantes de la molécula señalada con la flecha sólo se tiene en cuenta las moléculas en azul.

3.2 Minimización energética

Una vez conocidas la expresión y la forma en la que calcula la energía potencial del sistema, se pueden localizar las estructuras de mínima energía en la Superficie de Energía Potencial (SEP). Esto puede ser un problema porque solo hay un mínimo absoluto en la SEP (que en la mayoría de casos no es necesario encontrar), pero múltiples mínimos relativos.

La principal utilidad de la minimización energética¹ es refinar la estructura de partida, bien porque puede haber contactos o interacciones no físicas entre átomos, o bien porque la

estructura en disolución no va a ser la misma que la cristalina o la generada por programas informáticos.

Seguir la dirección del gradiente de la energía es la manera más sencilla de minimizar una estructura. Se define el vector gradiente de la energía potencial como el formado por la derivada de esta energía con respecto a las coordenadas internas del sistema.

El método *steepest-descent* consiste en seguir la dirección marcada por el gradiente a través de varios pasos hasta llegar a un valor mínimo que corresponde con el final de la optimización.

Este método es muy rápido para acercarse a los mínimos, pero no los caracteriza perfectamente, se queda alrededor del mínimo. En principio, para el tipo de cálculo que nos ocupa esto es suficiente ya que el proceso de minimización energética es este caso es sólo para evitar contactos muy repulsivos entre moléculas. En el caso de que se quisiera caracterizar el mínimo de la superficie de una manera más precisa, se pueden aplicar otros métodos computacionalmente más costosos como el conjugated-gradient¹ que considera la segunda derivada de la energía potencial.

3.3 Dinámica molecular

La mayor parte de los sistemas que se estudian se simulan a una temperatura de 300 K, ya que es un valor cercano al de la temperatura ambiente. En Mecánica Clásica el efecto de la temperatura se traduce en energía cinética y, por tanto, interesa el movimiento de las partículas. La expresión que relaciona la distribución de velocidades de las partículas del sistema con la temperatura es la ley de distribución de Maxwell³:

$$\frac{dN_v}{N} = \left(\frac{m}{2\pi kT}\right)^{\frac{3}{2}} \cdot e^{\frac{-mv^2}{2kT}} \cdot 4\pi v^2 dv \quad (9)$$

$$\frac{dN_{v_x}}{N} = \left(\frac{m}{2\pi kT}\right)^{\frac{1}{2}} \cdot e^{\frac{-mv_x^2}{2kT}} \cdot dv_x \quad (10)$$

donde m es la masa de la partícula, k es la constante de Boltzmann, T es la temperatura absoluta del sistema y v es la velocidad de las partículas.

Partiendo de la estructura del mínimo, el sistema se va calentando progresivamente, normalmente en varios pasos. En este aumento de temperatura se van asignando velocidades a los distintos átomos del sistema que manera que esto sea el causante del movimiento del sistema alrededor de un mínimo de la SEP.

El conjunto de puntos que forman las diferentes posiciones de las partículas en la SEP es lo que se conoce como trayectoria, la cual recorre el espacio-fase del sistema, conjunto de todas las posiciones y momentos lineales de las partículas.

La expresión que define cómo la trayectoria recorre el espacio-fase a lo largo del tiempo es la siguiente:

$$\vec{r}(t + dt) = \vec{r}(t) + \frac{\vec{p}(t)}{m} \cdot dt = \vec{r}(t) + \vec{v}(t) \cdot dt \quad (11)$$

$$\vec{v}(t + dt) = \vec{v}(t) + \vec{a}(t) \cdot dt \quad (12)$$

$$\vec{a}(t) = \frac{\vec{F}(t)}{m} \quad (13)$$

donde $\vec{r}(t)$ se refiere a la posición de la partícula, $\vec{p}(t)$ es el momento lineal, m es la masa de partícula, $\vec{v}(t)$ da idea de la velocidad, $\vec{a}(t)$ es la aceleración y $\vec{F}(t)$ se define como la fuerza que actúa sobre la partícula. Todos estos parámetros dependen del tiempo.

La fuerza que actúa sobre las partículas en cada momento se obtiene a partir del campo de fuerzas:

$$F(t) = - \frac{dV(\vec{r})}{d\vec{r}(t)} \quad (14)$$

donde $V(\vec{r})$ es la energía potencial de la partícula y $\vec{r}(t)$ es la posición.

Por otro lado, gracias a lo que se denomina un termostato, es posible controlar la temperatura de la simulación de la trayectoria (300K) empleando, para ello, las propiedades promedio de las ecuaciones de Maxwell.

$$\langle v^2 \rangle = \frac{3RT}{M} \quad (15)$$

$$T(t) = \frac{1}{3R} \cdot \frac{\dot{a} M_i \cdot v_i^2(t)}{N} \quad (16)$$

donde R es la constante de los gases ideales, T es la temperatura, M es la masa de las partículas, N es el número de partículas y v se refiere a la velocidad de las mismas.

El objetivo de este tipo de simulaciones es la obtención de propiedades termodinámicas del sistema a la temperatura de la simulación. El tipo de propiedad a determinar vendrá definido por el tipo de colectivo a simular y éste vendrá impuesto por las condiciones de la simulación: NVT (Número de moléculas, Volumen y Temperatura constante), NPT (Número de moléculas, Presión y Temperatura constante), etc.

Como se ha comentado previamente, la simulación de la mezcla etanol-agua se realizará mediante las ecuaciones de Newton:

$$\vec{r}(t + dt) = \vec{r}(t) + \vec{v}(t) \cdot dt + \frac{1}{2}\vec{a}(t) \cdot dt^2 \quad (17)$$

$$\vec{a}(t) = \frac{\vec{F}(t)}{m} = -\frac{1}{m} \cdot \frac{dV(\vec{r})}{d\vec{r}(t)} \quad (18)$$

donde $\vec{r}(t)$ se refiere a la posición de la partícula, m es la masa de partícula, $\vec{v}(t)$ da idea de la velocidad, $\vec{a}(t)$ es la aceleración, $\vec{F}(t)$ se define como la fuerza que actúa sobre la partícula y $V(\vec{r})$ es la energía potencial.

Esta ecuación (17) no tiene solución analítica, es necesario resolverla dando valores iniciales a la posición e ir calculando las soluciones a lo largo del tiempo. Para ello, se emplea un propagador¹ que permite simular el comportamiento del sistema en un amplio intervalo de tiempo.

En este caso, no es posible utilizar en la simulación un incremento de tiempo infinitamente pequeño (dt), por lo que se empleará un intervalo Δt para determinar cómo se realiza el movimiento de las partículas sobre el espacio-fase. Normalmente, el incremento óptimo debe

ser un orden de magnitud menor que el movimiento más rápido del sistema estudiado, siendo este valor cercano a un femtosegundo (10^{-15} s). Sustituyendo dt por el intervalo Δt , las ecuaciones de Newton ((17) y (18)) quedan de la siguiente manera:

$$\vec{r}(t + dt) = \vec{r}(t) + \frac{\vec{p}(t)}{m} \cdot dt = \vec{r}(t) + \vec{v}(t) \cdot \Delta t \quad (19)$$

$$\vec{v}(t + dt) = \vec{v}(t) + \vec{a}(t) \cdot \Delta t \quad (20)$$

$$\vec{r}(t + dt) = \vec{r}(t) + \vec{v}(t) \cdot dt + \frac{1}{2}\vec{a}(t) \cdot \Delta t^2 \quad (21)$$

Con el uso de volúmenes definidos en la simulación, se hace necesaria la consideración de fijar unos límites al sistema estudiado con el objetivo de que las moléculas de disolvente no difundan hacia al vacío al calentar la mezcla.

A través de las Periodic Boundary Conditions¹, se considera una celda (caja) principal rodeada de imágenes periódicas adyacentes de manera que se simula una mezcla, en este caso etanol-agua, en continuo. Combinado con el efecto de los *cutoffs*, se reducen considerablemente el número de cálculos a realizar ya que, para la determinación de la energía potencial del sistema solamente es necesario incluir los parámetros de la mezcla existentes en la imagen central y, exclusivamente se tienen en cuenta las interacciones que involucran a estos átomos con los presentes en las celdas más cercanas, hecho que se puede observar en las flechas dibujadas en la Figura 3. Para ello, es importante que la distancia de *cutoff* elegida sea menor que la mitad de la longitud de la caja donde se lleve a cabo la simulación.

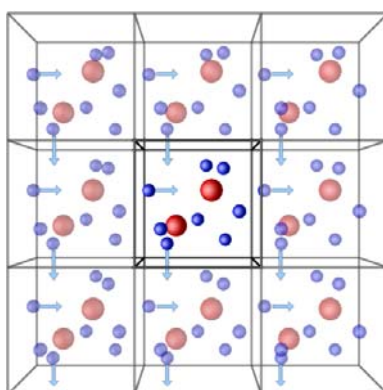


Figura 3. Representación de Periodic Boundary Conditions (PBC)⁶.

⁶ <http://isaacs.sourceforge.net/phys/pbc.html>

Una vez que la temperatura de simulación ha sido alcanzada, el sistema se deja evolucionar un tiempo hasta que las propiedades del sistema son estables, en este trabajo es el volumen, y que la temperatura durante la simulación se mantiene constante (fase de equilibrado).

A continuación, en la dinámica de producción se almacenan datos de la simulación como la estructura de la mezcla, las velocidades de las partículas (trayectoria), distintas propiedades energéticas, ...

Finalmente, a partir de esta información se calculará el valor de la propiedad que se necesite.

En este trabajo se ha llevado a cabo la simulación de mezclas de distinta composición de etanol-agua para la determinación de su volumen y su comparación con los volúmenes calculados considerándose una mezcla ideal.

Si consideramos una mezcla ideal, el volumen total de una mezcla de dos componentes de n_A y n_B moles es:

$$V_T = V_{m,A} \cdot n_A + V_{m,B} \cdot n_B \quad (22)$$

donde $V_{m,i}$ es el volumen molar (volumen de un mol) del componente i .

Se define el volumen molar de la mezcla como:

$$V_T = \frac{V_T}{(n_A + n_B)} \quad (23)$$

Sin embargo, esta situación en la realidad no se cumple. Se puede comprobar que, si juntamos 50 ml de etanol y 50 ml de agua, a 20 °C y 1 atm de presión, el volumen total de la solución es de 96,5 ml⁷. La diferencia entre el volumen real y el calculado a partir de los volúmenes molares viene dada por las diferencias entre las fuerzas intermoleculares existentes en la mezcla y en los componentes puros además de los diferentes empaquetamientos moleculares en ambas situaciones debido a los distintos tamaños y formas de las moléculas de los líquidos mezclados. Es relativamente sencillo estudiar este comportamiento con el uso de picnómetros, midiendo la densidad de una serie de mezclas de composición conocida⁸, sin embargo, no se ha

⁷ I. Levine, *Fisicoquímica*, Volumen 1. Quinta Edición, Aravaca (Madrid), España: Mc Graw Hill/Interamericana de España, 2004.

⁸ Guiones de prácticas de Laboratorio de Química Física I, Grado en Química, Universidad de la Rioja

encontrado referencia previa al estudio de este comportamiento mediante una simulación de dinámica molecular.

En principio, los parámetros de los campos de fuerza son lo suficientemente exactos como para la descripción de las interacciones moleculares a gran escala, por lo que es de esperar que sean capaces de describir la desviación de la idealidad de la mezcla que se plantea.

Las cajas de distinta composición se generaban añadiendo un número determinado de moléculas de agua y etanol en posiciones aleatorias según la fracción molar de la mezcla. En este proceso, el tamaño de la caja de simulación se fijaba mucho mayor al de mezcla ideal.

La mezcla resultante se sometía a un proceso de minimización energética para evitar posibles situaciones muy repulsivas entre las moléculas añadidas aleatoriamente. Tras esto se llevó a cabo un proceso de calentamiento hasta alcanzar una temperatura de simulación de 300 K manteniendo el volumen constante (colectivo NVT), tras el cual se realizó una simulación a presión constante de 1 atmósfera y temperatura constante de 300 K (colectivo NPT). El análisis de la evolución del volumen esta trayectoria resultante permitía ver qué tiempo de equilibrado era necesario hasta la obtención de un volumen estable. El análisis a lo largo del tiempo (sin considerar el de equilibrado) del volumen del sistema simulado es el resultado que interesa en este trabajo obtenido.

Todos los procedimientos además de sus detalles computacionales se explican en el siguiente apartado.

4. Procedimiento Computacional

Todos los cálculos han sido llevados a cabo con el programa de Dinámica Molecular GROMACS⁵ versión 5.3. Este programa se utiliza en un Sistema Operativo (SO) Linux. La distribución utilizada en este trabajo ha sido Ubuntu16.04 (64-bit)⁹. La versión de GROMACS utilizada es la que viene de los repositorios oficiales de la distribución Ubuntu.

Para evitar la instalación de este sistema operativo en un ordenador, se ha utilizado el programa VirtualBox (versión 5.2.6 r120293 (Qt5.6.2)¹⁰) instalado en equipos de las aulas informáticas de la Fase IV del edificio CCT de la Facultad de Ciencia y Tecnología de la Universidad de La Rioja. De esta manera se crea una máquina virtual sobre el ordenador de trabajo en la que se puede instalar un sistema operativo completamente funcional pero distinto al ordenador de trabajo sin afectar a éste.

Los ordenadores de las aulas informáticas de la Fase IV del edificio CCT (Windows 10 Enterprise) están equipados con un procesador: Intel(R) Core (TM) i5-6600 CPU 3.30GHz y una memoria instalada (RAM) de 8.00 GB (7.88 GB utilizable). Todos los cálculos han sido realizados en paralelo utilizando 2 núcleos del procesador.

La manera de usar el programa GROMACS es a través de líneas de comandos utilizando la terminal de la distribución, como se puede observar en la Figura 4. La ausencia de aplicación gráfica en la utilización del programa hace que sea necesario el uso de otros programas para la visualización de los resultados de los distintos cálculos.

⁹ <https://www.ubuntu.com/>

¹⁰ <https://www.virtualbox.org/>



Figura 4. Imagen de la terminal de la distribución Ubuntu en el sistema operativo Linux.

Para la visualización de los resultados, tanto de estructuras como de trayectorias obtenidas en el cálculo dinámico, se ha utilizado el programa Visual Molecular Dynamics 1.9.2¹¹. Para las representaciones gráficas realizadas en la comprobación de las simulaciones (temperatura, volumen, energía, etc.) se ha usado el programa Grace-5.1.25¹², incluido en el repositorio oficial de Ubuntu. El programa GROMACS genera los datos de resultados de los distintos análisis en un formato que puede ser leído directamente por este programa. Por último, para la representación de los resultados incluidos en esta memoria se ha utilizado el programa Origin 6.1¹³ instalado en los ordenadores de las aulas de informática del CCT.

A continuación, a modo de ejemplo, se van a mostrar los comandos introducidos en la terminal de la distribución Ubuntu de cada uno de los pasos seguidos en el cálculo del volumen de un sistema compuesto por 1000 moléculas.

El primer paso que se realizó fue la obtención de las coordenadas iniciales de los átomos del sistema a analizar, así como la topología de este, donde se encuentran los parámetros del

¹¹ W. Humphrey, A. Dalke y K. Schulten, "VMD - Visual Molecular Dynamics", J. Molec. Graphics, 1996 (14). 33-38.

¹² <http://plasma-gate.weizmann.ac.il/Grace/>

¹³ OriginLab Corporation One Roundhouse Plaza Northampton, MA 01060 USA

campo de fuerzas específicos de las moléculas de interés, y también su conectividad. Para ello, se utilizan los siguientes comandos:

```
gmx pdb2gmx -f etoh.gro  
gmx pdb2gmx -f tip4p.gro
```

Con estos dos comandos anteriores, se generan los ficheros de topología del etanol (etoh.gro) y del agua (tip4p.gro), respectivamente, a partir de la geometría de una molécula de etanol y otra de agua, ficheros disponibles en GROMACS ya que son compuestos comunes en este tipo de simulación.

A continuación, se ejecutan estas órdenes:

```
gmx insert-molecules -f etoh.gro -ci etoh.gro -o box1.gro -box 5 5 5 -  
nmol 100  
gmx insert-molecules -f box1.gro -ci tip4p.gro -o box01.gro -nmol 900
```

El primer comando sirve para insertar aleatoriamente 100 moléculas de etanol en una caja cúbica de lado 5 nm. A continuación, con el siguiente comando se introducen en la caja anteriormente generada, también de forma aleatoria, las 900 moléculas de agua necesarias para completar la mezcla de $x_{\text{EtOH}}=0.1$ con un total de 1000 moléculas. Ambas órdenes modifican automáticamente el fichero de topología (etoh.gro) para tener en cuenta el incremento del número de moléculas.

En las siguientes figuras (5, 6 y 7) pueden verse diferentes cajas generadas con un valor de x_{EtOH} distinto.

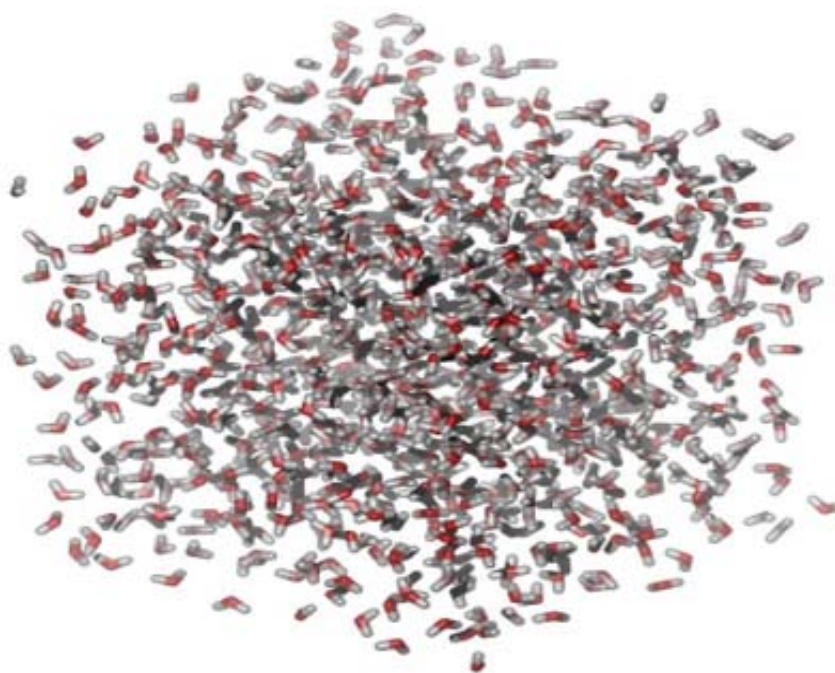


Figura 5. Imagen de 1000 moléculas de agua obtenida con el programa VMD ($x_{\text{EtOH}}=0.0$).

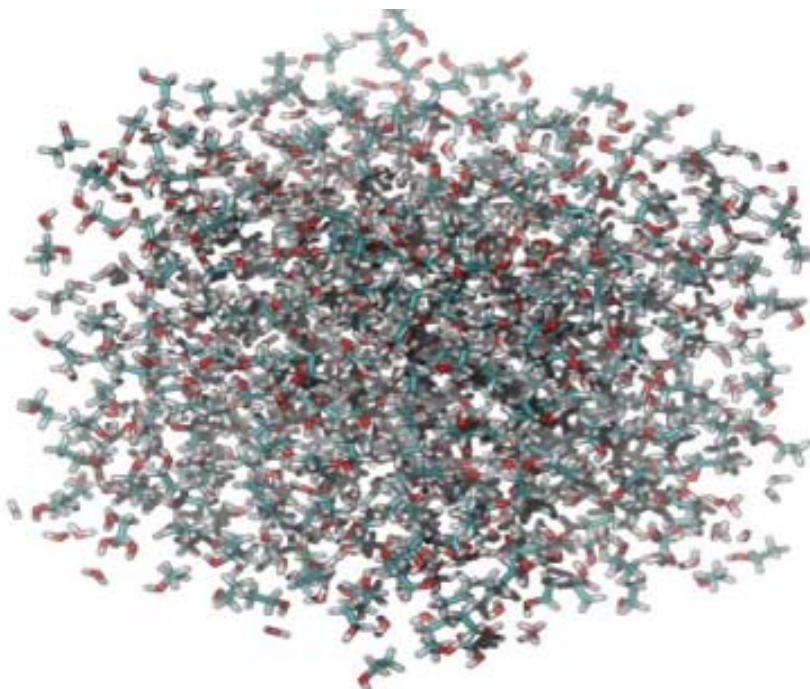


Figura 6. Imagen de 500 moléculas de agua y 500 moléculas de etanol obtenida con el programa VMD ($x_{\text{EtOH}}=0.5$).

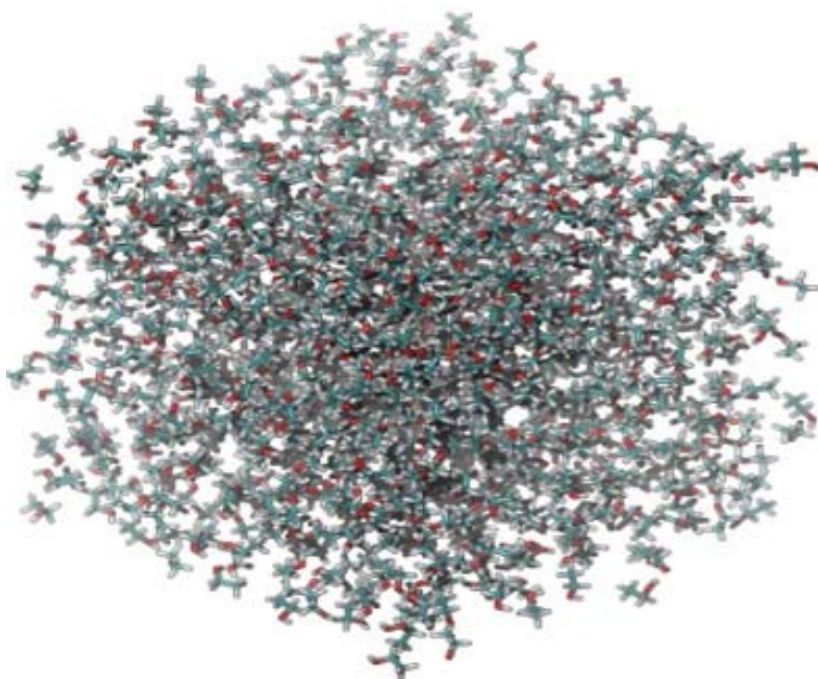


Figura 7. Imagen de 1000 moléculas de etanol obtenida con el programa VMD ($x_{\text{EtOH}}=1.0$).

Una vez se tiene una estructura de partida es necesario llevar a cabo un proceso de minimización energética para evitar contactos o situaciones muy repulsivas generadas por el posicionamiento aleatorio de los átomos en los procesos anteriores. Para este proceso, se emplean las siguientes órdenes:

```
gmx grompp -f em.mdp -c box01.gro -p topol.top -o em01.tpr
gmx mdrun -deffnm em01 -v
```

En el primer comando, a partir de un fichero input em.mdp (Anexo1), se prepara el sistema para la minimización energética, generándose un archivo binario que se emplea en la siguiente orden para la ejecución del cálculo de minimización de energía.

El fichero input em.mdp contiene la siguiente información:

- Método utilizado en la minimización: *steepest-descent*.
- El proceso de minimización se detiene cuando el valor del gradiente es menor de 1000 kJ/(mol·nm).
- Paso de minimización: 0.01 nm

- Número máximo de pasos de minimización: 50000 pasos.
- Radio cut-off: 1.0 nm. Interacciones de corta distancia (electrostáticas, van der Waals).
- Interacciones coulómicas de larga distancia: modelo PME.

Una vez obtenida una estructura del sistema energéticamente aceptable se comienza el cálculo de la Dinámica Molecular en sí, el primer paso es la dinámica de calentamiento que en el caso de este trabajo se realizó a volumen constante. Para ello, son necesarios los siguientes comandos:

```
gmx grompp -f nvt.mdp -c em01.gro -p topol.top -o nvt01.tpr
gmx mdrun -deffnm nvt01 -v
```

Utilizando la primera orden, a partir de un fichero input nvt.mdp (Anexo 1), se prepara el sistema para la simulación NVT, generándose un archivo binario que es utilizado en el siguiente comando para la ejecución del cálculo. En este fichero existe una opción de asignación de velocidades a las partículas a la temperatura deseada, 300 K en este caso.

El fichero input nvt.mdp contiene, entre otras cosas, la siguiente información:

- Incremento tiempo simulación: $\Delta t = 0.002 \text{ ps} = 2 \text{ fs}$.
- Número total de pasos: 200000.
- Tiempo total de simulación = $200000 \text{ pasos} \cdot 2 \frac{\text{fs}}{\text{paso}} = 400000 \text{ fs} = 400 \text{ ps}$.
- Radio cut-off: 1.0 nm. Interacciones de corta distancia (electrostáticas, van der Waals).
- Interacciones coulómicas de larga distancia: modelo PME.
- Utilización de Periodic Boundary Conditions (PBC).
- Termostato de reescalado de velocidades.
- Temperatura 300 K.

A continuación, se envían estas órdenes:

```
gmx grompp -f npt.mdp -c em01.gro -p topol.top -o npt01.tpr
gmx mdrun -deffnm npt01 -v
```

El primer comando se emplea para preparar el sistema para la simulación NPT a partir de un fichero input `npt.mdp` (Anexo 1), generándose un archivo binario que es usado en la siguiente orden para la ejecución del cálculo.

El fichero input `npt.mdp` contiene, además de la información mostrada para el fichero `nvt.mdp`, el baróstato de Parrinello-Rahman a la presión de 1 bar.

Una vez finalizada la dinámica se realiza el análisis de resultados. En el caso de este trabajo, la dinámica de equilibrado y producción se realiza en el mismo cálculo (se podría hacer en dos), con lo que para realizar el análisis de la propiedad a estudiar hay que eliminar la información de la trayectoria durante el equilibrado.

Las propiedades a estudiar mediante la dinámica molecular son muchas. En concreto, en este TFG, las propiedades de interés son el volumen y la densidad del sistema investigado, una mezcla de etanol-agua. Para ello, se aplica la siguiente orden:

```
gmx energy -f npt01.edr -o npt01.xvg -b 50 -xvg none
```

Este comando permite la representación gráfica de los datos obtenidos en la simulación NPT previamente realizada, acotándose los valores a partir de los 50 primeros ps, como se puede ver en la Figura 8.

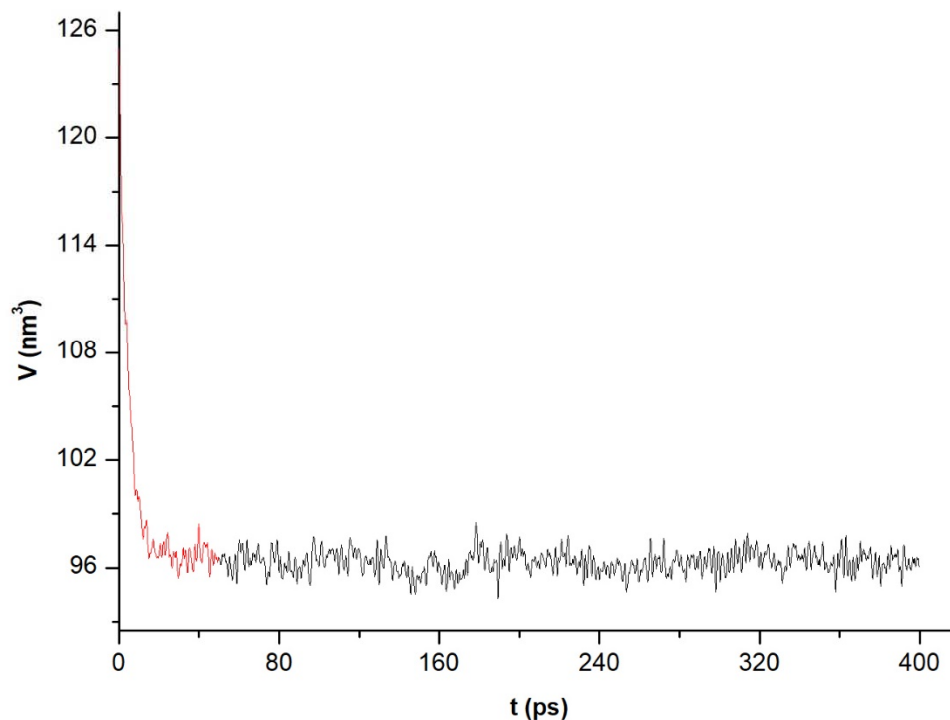


Figura 8. Representación gráfica del volumen frente al tiempo para una simulación NPT de un sistema de 1000 moléculas de etanol.

En la Figura 8, en color rojo, se puede observar que el volumen del sistema disminuye hasta un valor a partir del cual se mantiene constante, aquí se observa el efecto de la dinámica de equilibrado. A partir de ese tiempo, se considera la dinámica de producción.

En la Figura 9, se observa la variación del volumen en el intervalo temporal considerado de producción. El valor del volumen ocupado por el sistema se obtiene como la media de estos valores.

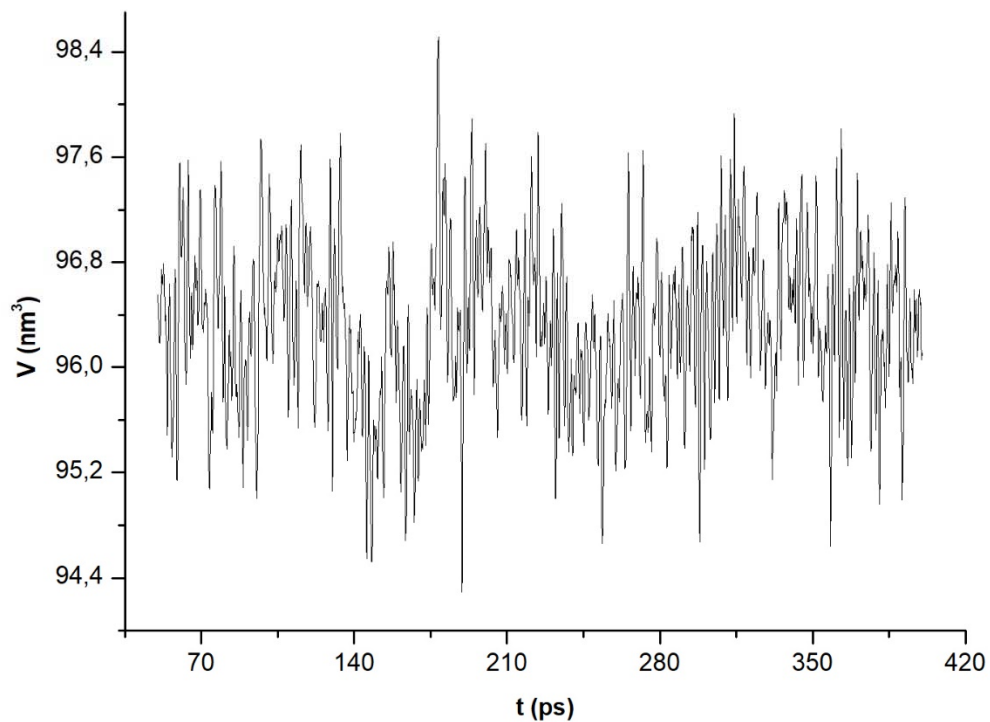


Figura 9. Representación gráfica del volumen frente al tiempo para una simulación NPT de un sistema de 1000 moléculas de etanol eliminando los 50 primeros ps.

Otra propiedad calculable a partir de los datos de la simulación es la densidad de la muestra. Este valor servirá para evaluar la calidad de los parámetros de simulación al compararla con los valores experimentales en el caso de los líquidos puros.

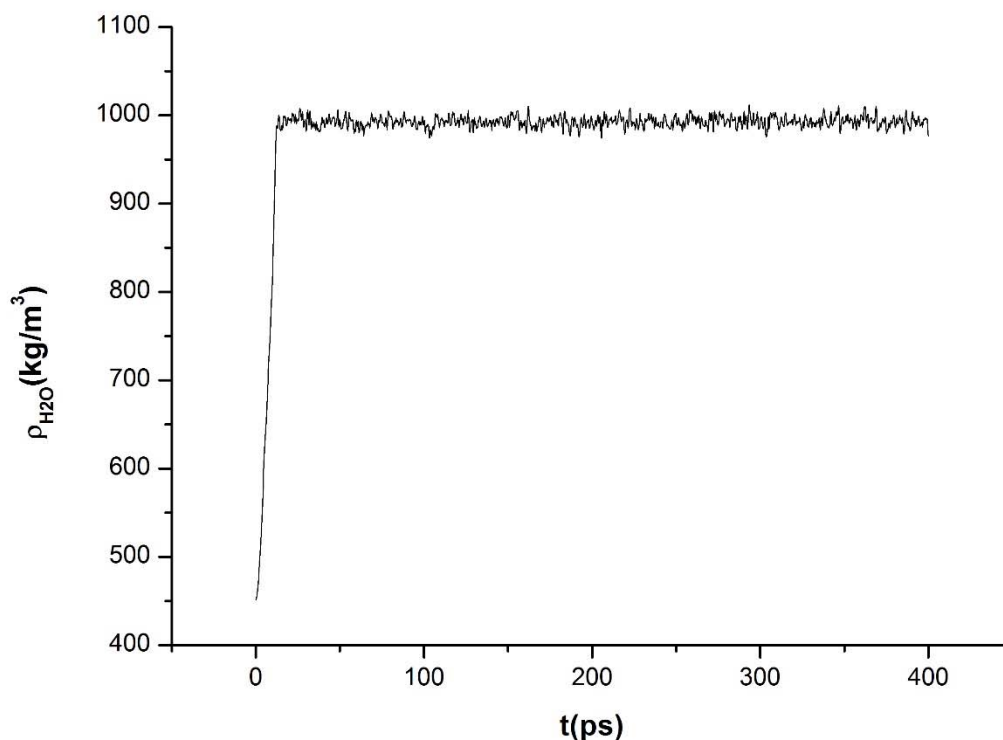


Figura 10. Representación gráfica de la densidad frente al tiempo para una simulación NPT de un sistema de 1000 moléculas de agua.

En este trabajo, se ha estudiado la desviación del volumen de una mezcla etanol-agua considerada como una solución real, con respecto a su comportamiento ideal. Esta desviación se ha analizado en base a la diferencia entre los volúmenes molares ideales y reales (simulados).

En el caso de los volúmenes ideales, las expresiones a utilizar serían ^{14,15}:

$$Vm_{H_2O_{experimental}} = \frac{M_{H_2O}}{\rho_{H_2O_{exp.}}} = \frac{18.02 \text{ g/mol}}{0.9966 \text{ g/cm}^3} = 18.08 \frac{\text{cm}^3}{\text{mol}} \quad (24)$$

$$Vm_{EtOH_{experimental}} = \frac{M_{EtOH}}{\rho_{EtOH_{exp.}}} = \frac{46.07 \text{ g/mol}}{0.7869 \text{ g/cm}^3} = 58.55 \frac{\text{cm}^3}{\text{mol}} \quad (25)$$

¹⁴Agua: http://www.ugr.es/~elenasb/teaching/densidadtemperatura_agua_tabla.pdf.

¹⁵Etanol: Lange's Handbook of Chemistry, 10th ed.

$$Vm_{ideal\ mezcla} = (Vm_{H_2O_{exp}} \cdot x_{H_2O}) + (Vm_{EtOH_{exp}} \cdot x_{EtOH}) \quad (26)$$

El problema es que, como se verá en los resultados, a pesar de las pequeñas diferencias entre los datos experimentales y calculados para los componentes puros, estas hacen necesario el uso de los volúmenes molares de los componentes puros calculados y no los experimentales para la comparación con los volúmenes reales también calculados.

$$Vm_{H_2O\ teórico} = (V_{H_2O\ simulado} \cdot \frac{N_A}{N\ molécs.\ totales}) \quad (27)$$

$$Vm_{ideal\ teórico} = (Vm_{H_2O\ teór.} \cdot \frac{N\ molécs.\ H_2O}{N\ molécs.\ totales}) + (Vm_{EtOH\ teór.} \cdot \frac{N\ molécs.\ EtOH}{N\ molécs.\ totales}) \quad (28)$$

Conviene indicar que en este tipo de simulaciones la expresión de la fracción molar en función del número de moléculas viene dada por la siguiente ecuación:

$$x_A = \frac{N\ molécs.\ A}{N\ molécs.\ totales} \quad (29)$$

Por otra parte, el volumen molar de las mezclas teóricas se calcula a partir de los volúmenes simulados variando las fracciones molares (número de moléculas de cada componente) en las fórmulas (27) y (28). A partir de los resultados obtenidos, se calculará la diferencia entre los volúmenes molares como magnitud para evaluar la desviación de la idealidad de las soluciones simuladas. Para ello, se utilizan estas expresiones:

Es necesario multiplicar los valores de $V_{simulado}$ por un factor (10^{-21}) para pasar de nm^3 a cm^3 .

$$Vm_{real} = V_{simulado} \cdot \frac{N_A}{N\ molécs.\ totales} \quad (30)$$

$$\Delta Vm_{teórico} = Vm_{real} - Vm_{ideal\ teórico} \quad (31)$$

5. Resultados

Todas las simulaciones del sistema etanol-agua que se realizaron en este trabajo para obtener distintos parámetros, se realizaron en cajas cúbicas de tamaño variable en función del número de moléculas de mezcla consideradas en cada caso. Este valor osciló entre los 5 nm de lado de caja para aquellas simulaciones con un menor número de moléculas (500) hasta las cajas de 8 nm de lado empleadas para llevar a cabo los cálculos de sistemas más grandes (5000 moléculas).

A la vista de los resultados obtenidos, se puede concluir que cuánto más grande es la caja, mejores resultados ofrece el cálculo ya que las moléculas tienen más espacio para distribuirse y de esta manera no se encuentran muy juntas. Sin embargo, un aumento del tamaño provoca un incremento en el coste computacional al ampliarse las dimensiones del sistema a estudiar. Además, teniendo en cuenta los ordenadores de los que se disponía para realizar las simulaciones, los cálculos con cajas más grandes suponían unos tiempos totales de simulación muy elevados que no se podían asumir ya que se contaba con un tiempo limitado para llevar a cabo los distintos análisis del trabajo. Por ello, se decidió utilizar cajas que se ajustasen bien al tamaño de la solución etanol-agua sin que existiera mucho espacio libre entre moléculas.

Se realizaron 5 experimentos distintos en los cuales se varió el número de moléculas introducidas en la caja cúbica: 500, 1000, 2000, 3000 y 5000 para 5 fracciones molares de etanol tomadas aleatoriamente y que permanecieron fijas en cada análisis ($x_{\text{EtOH}}=0.0, 0.1, 0.3, 0.5$ y 1.0) de manera que se pudo describir de manera general el comportamiento de la solución agua-etanol.

En la Tabla 1 se muestran los volúmenes molares y las densidades del agua y el etanol puros, así como los errores existentes entre los valores obtenidos computacionalmente y los datos experimentales extraídos de la bibliografía^{14,15}, datos que permitieron comprobar la calidad de las simulaciones.

Tabla 1. Densidades y volúmenes molares de H₂O y EtOH puros para distinto número de moléculas. Comparación con los datos experimental tomados a 300 K.

Propiedad	Tamaño del sistema (nº moléculas)					Experimental
	500	1000	2000	3000	5000	
ρ H ₂ O (kg/m ³)	992.1	992.9	992.8	992.4	992.7	996.6
ρ EtOH (kg/m ³)	795.9	794.3	794.7	794.5	794.7	786.9
V _m H ₂ O (cm ³ /mol)	18.20	18.16	18.16	18.16	18.15	18.08
V _m EtOH (cm ³ /mol)	57.89	58.00	57.97	57.99	57.98	58.55
ϵ_r ρ H ₂ O (%)	0.45	0.38	0.38	0.42	0.40	-
ϵ_r ρ EtOH (%)	1.13	0.93	0.99	0.96	0.98	-
ϵ_r V _m H ₂ O (%)	0.66	0.48	0.43	0.45	0.41	-
ϵ_r V _m EtOH (%)	1.13	0.94	0.99	0.97	0.98	-

Se puede apreciar la alta calidad de estos resultados ya que, para todos los experimentos realizados, el error experimental es de alrededor del 1%. El valor más grande se obtiene con el sistema más pequeño, de 500 moléculas.

En la Tabla 2 se presenta la variación del volumen molar para cada fracción molar seleccionada en cada uno de los experimentos realizados. A continuación, estos valores se representarán gráficamente frente a la fracción molar de etanol para observar la convergencia de los resultados obtenidos con el fin de decidir qué experimento de los 5 posibles es el que presenta una mejor relación entre calidad de los resultados obtenidos y tiempo de cálculo.

Tabla 2. Variación del $Vm_{teórico}$ para las fracciones molares de EtOH escogidas en cada uno de los sistemas etanol-agua.

x_{EtOH}	$\Delta Vm_{teórico} (\frac{cm^3}{mol})$				
	Tamaño del sistema (nº moléculas)				
	500	1000	2000	3000	5000
0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
0.1	-0.2827	-0.2916	-0.3185	-0.3430	-0.3405
0.3	-0.6138	-0.6987	-0.6893	-0.7578	-0.7526
0.5	-0.7212	-0.8060	-0.8101	-0.8162	-0.8101
1.0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000

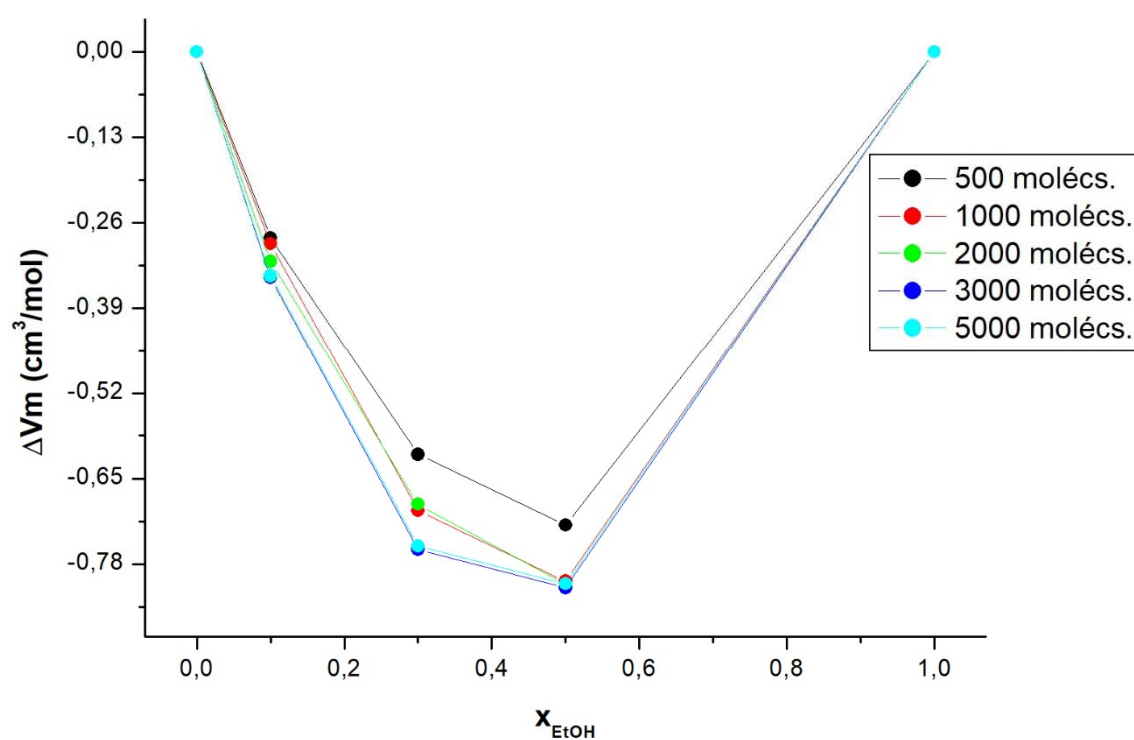


Figura 11. Representación de $\Delta Vm_{teórico}$ frente a x_{EtOH} variando el tamaño del sistema etanol-agua.

A la vista de los resultados obtenidos en la Figura 10, aunque existen tres simulaciones que comparten características similares (3000, 2000 y 1000 moléculas), se ha decidido realizar el

cálculo con 1000 moléculas de mezcla, ya que los valores se ajustan bastante bien al comportamiento esperado y el coste computacional de la simulación no es muy elevado.

Para el cálculo total con 1000 moléculas, se ha completado la tabla anterior con las fracciones molares de etanol que no habían sido consideradas en el análisis previo y se han representado los resultados, cuyos valores se recogen en la Tabla 3 y la Figura 12. Además, junto con los resultados teóricos se ha representado una selección de resultados experimentales obtenidos por los alumnos de la asignatura Química Física I del curso 2017/2018.

Tabla 3. Variación del $Vm_{teórico}$ para distintas fracciones molares de EtOH en un sistema etanol-agua de 1000 moléculas.

x_{EtOH}	$\Delta Vm_{teórico} \left(\frac{cm^3}{mol} \right)$
0	0.0000
0.1	-0.2916
0.2	-0.5804
0.3	-0.6987
0.4	-0.7770
0.5	-0.8060
0.6	-0.8031
0.7	-0.7524
0.8	-0.5640
0.9	-0.3038
1.0	0.0000

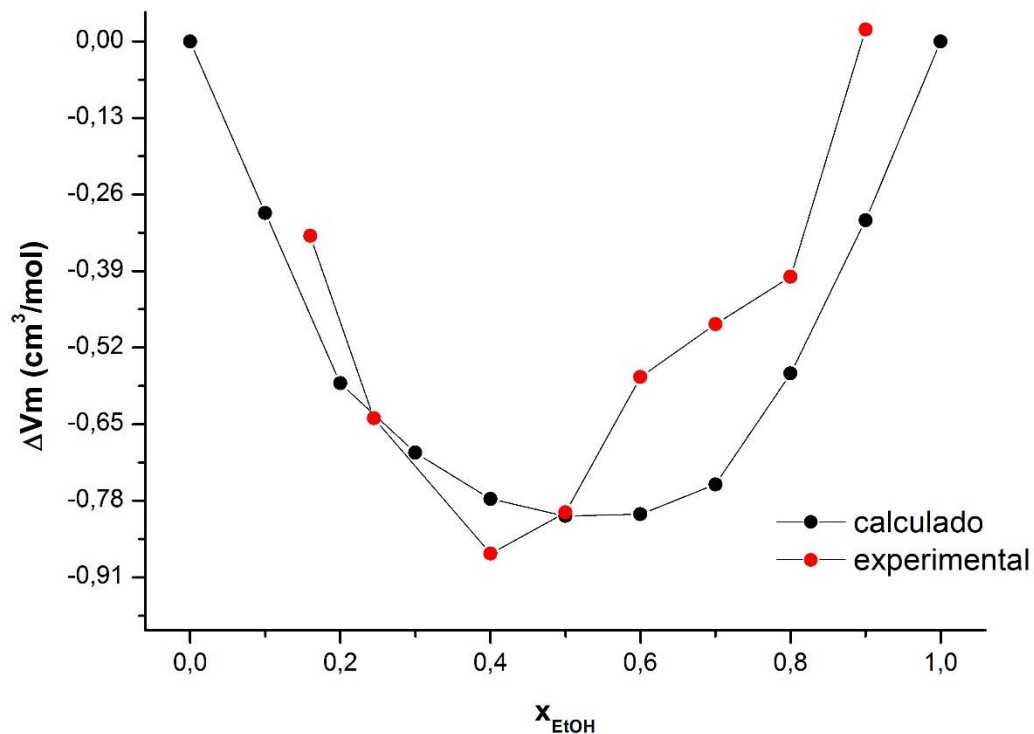


Figura 12. Representación de ΔV_m teórico y experimental frente a x_{EtOH} para un sistema etanol-agua de 1000 moléculas.

Como se puede observar en la Figura 12, la representación es una parábola aproximadamente simétrica en la cual fracciones molares de etanol cercanas a 0.5 corresponden a datos de diferencia de volúmenes máximos en valor absoluto y, por tanto, donde el valor de concentración de la mezcla investigada experimenta una mayor desviación del comportamiento ideal, hecho que se refleja en una mayor contracción del volumen.

Un desplazamiento hacia la izquierda o a la derecha de este punto, da lugar a una variación de volumen menor hasta hacerse nula en sistemas compuestos íntegramente por moléculas de etanol o de agua (fracción molar $x_{\text{EtOH}}=1$ y $x_{\text{EtOH}}=0$, respectivamente).

Por otra parte, la comparación con los resultados experimentales no es mala ya que se observa la misma tendencia, sin embargo, es importante resaltar que estos resultados experimentales no son concluyentes ya que las medidas de todas las prácticas consultadas presentaban una

gran dispersión de manera que se han elegido unos datos que seguían la tendencia esperada. No en todos los casos la evolución de los datos era la esperada por lo que esta comparación necesitaría ser afinada.

Por otra parte, si se toma como referencia el comentario antes mencionado⁷ de donde si se mezclan 50 ml de agua con 50 ml de etanol, la mezcla da un volumen total de 96,5 ml. Esto corresponde con un $\Delta V_m = 0.97 \text{ cm}^3/\text{mol}$ para $x_{\text{EtOH}} = 0.24$ aproximadamente, lo que indica una reducción de volumen mayor a la calculada ($0.65 \text{ cm}^3/\text{mol}$, aproximadamente). Eso sí, la temperatura de este experimento es 20°C mientras que la simulada es de 27°C .

Quizás la simulación de cajas de mezcla con un mayor número de moléculas, lo que requeriría una mayor potencia de cálculo, y a una temperatura adecuada, mejorarían esta comparación.

6. Conclusiones

Se han realizado simulaciones de Dinámica Molecular aplicando el programa GROMACS instalado en el entorno del sistema operativo Linux y se han visualizado los resultados obtenidos mediante distintos programas informáticos (Visual Molecular Dynamics y Grace).

Para ello, se ha aprendido a manejar y aplicar los comandos introducidos en la terminal de distribución para llevar a cabo estas simulaciones.

Una vez realizadas las simulaciones, se ha aprendido a extraer la información relevante a partir de los distintos ficheros de datos y resultados. De esta manera, se ha podido interpretar correctamente los resultados computacionales obtenidos.

Estas simulaciones se han aplicado a una mezcla etanol-agua de composición variable para calcular el volumen de las mezclas estudiadas para comparar los resultados obtenidos con los de una mezcla de comportamiento ideal.

Se ha podido comprobar que el campo de fuerzas elegido (OPLSaa) describe correctamente el resultado esperado para la contracción del volumen molar en mezclas reales.

7. Anexo 1

em.mdp

```
; em.mdp - used as input into grompp to generate em.tpr
; Parameters describing what to do, when to stop and what to save
integrator      = steep ; Algorithm (steep = steepest descent minimization)
emtol           = 1000.0 ; Stop minimization when the maximum force < 1000.0 kJ/mol/nm
emstep          = 0.01  ; Energy step size
nsteps          = 50000 ; Maximum number of (minimization) steps to perform

; Parameters describing how to find the neighbors of each atom and how to calculate
the interactions
nstlist         = 1      ; Frequency to update the neighbor list and long range forces
ns_type         = grid   ; Method to determine neighbor list (simple, grid)
rlist           = 1.0    ; Cut-off for making neighbor list (short range forces)
coulombtype     = PME     ; Treatment of long range electrostatic interactions
rcoulomb        = 1.0    ; Short-range electrostatic cut-off
rvdw            = 1.0    ; Short-range Van der Waals cut-off
pbc             = xyz     ; Periodic Boundary Conditions (yes/no)
```

nvt.mdp

```
; Run parameters
integrator      = md           ; leap-frog integrator
nsteps         = 200000       ; 2 * 200000 = 400 ps
dt             = 0.002        ; 2 fs
; Output control
nstxout        = 200          ; save coordinates every 0.2 ps
nstvout        = 200          ; save velocities every 0.2 ps
nstenergy      = 200          ; save energies every 0.2 ps
nstlog         = 500          ; update log file every 0.2 ps
; Bond parameters
continuation    = no          ; first dynamics run
constraint_algorithm = lincs    ; holonomic constraints
constraints     = all-bonds    ; all bonds (even heavy atom-H bonds) constrained
lincs_iter      = 1           ; accuracy of LINCS
lincs_order     = 4           ; also related to accuracy
; Neighborsearching
cutoff-scheme   = Verlet
ns_type         = grid        ; search neighboring grid cells
nstlist         = 10          ; 10 fs
rlist           = 1.0         ; short-range neighborlist cutoff (in nm)
rcoulomb        = 1.0         ; short-range electrostatic cutoff (in nm)
rvdw            = 1.0         ; short-range van der Waals cutoff (in nm)
; Electrostatics
coulombtype     = PME         ; Particle Mesh Ewald for long-range electrostatics
pme_order       = 4           ; cubic interpolation
fourierspacing  = 0.16       ; grid spacing for FFT
; Temperature coupling is on
tcoupl          = V-rescale    ; modified Berendsen thermostat
tc-grps         = System      ; one coupling groups
tau_t           = 0.1         ; time constant, in ps
ref_t           = 300         ; reference temperature, one for each group, in K
; Pressure coupling is off
pcoupl          = no          ; no pressure coupling in NVT
; Periodic boundary conditions
pbc             = xyz         ; 3-D PBC
; Dispersion correction
DispCorr        = EnerPres    ; account for cut-off vdW scheme
; Velocity generation
gen_vel         = yes         ; assign velocities from Maxwell distribution
gen_temp        = 300         ; temperature for Maxwell distribution
gen_seed        = -1          ; generate a random seed
```


npt.mdp

```
; Run parameters
integrator      = md           ; leap-frog integrator
nsteps         = 200000        ; 2 * 50000 = 100 ps
dt             = 0.002         ; 2 fs
; Output control
nstxout        = 100           ; save coordinates every 0.2 ps
nstvout        = 100           ; save velocities every 0.2 ps
nstenergy      = 100           ; save energies every 0.2 ps
nstlog         = 100           ; update log file every 0.2 ps
; Bond parameters
continuation   = yes           ; Restarting after NVT
constraint_algorithm = lincs    ; holonomic constraints
constraints    = all-bonds     ; all bonds (even heavy atom-H bonds) constrained
lincs_iter     = 1             ; accuracy of LINCS
lincs_order    = 4             ; also related to accuracy
; Neighborsearching
cutoff-scheme  = Verlet
ns_type        = grid          ; search neighboring grid cells
nstlist        = 10           ; 10 fs
rlist          = 1.0           ; short-range neighborlist cutoff (in nm)
rcoulomb       = 1.0           ; short-range electrostatic cutoff (in nm)
rvdw           = 1.0           ; short-range van der Waals cutoff (in nm)
; Electrostatics
coulombtype    = PME           ; Particle Mesh Ewald for long-range electrostatics
pme_order      = 4             ; cubic interpolation
fourierspacing = 0.16         ; grid spacing for FFT
; Temperature coupling is on
tcoupl         = V-rescale     ; modified Berendsen thermostat
tc-grps        = System        ; two coupling groups - more accurate
tau_t          = 0.1           ; time constant, in ps
ref_t          = 300           ; reference temperature, one for each group, in K
; Pressure coupling is on
pcoupl         = Parrinello-Rahman ; Pressure coupling on in NPT
pcoupltype     = isotropic     ; uniform scaling of box vectors
tau_p          = 2.0           ; time constant, in ps
ref_p          = 1.0           ; reference pressure, in bar
compressibility = 4.5e-5       ; isothermal compressibility of water, bar^-1
refcoord_scaling = com
; Periodic boundary conditions
pbc            = xyz           ; 3-D PBC
; Dispersion correction
DispCorr       = EnerPres      ; account for cut-off vdW scheme
; Velocity generation
gen_vel        = no           ; Velocity generation is off
```